

Mestrado Integrado em Medicina

Revisão Bibliográfica

Modelos de Prognóstico de AVC Isquémico

Cátia Marlene Carvalho da Silva

Orientador

Professor Doutor Manuel Jorge Maia Pereira Correia

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto, 31 de Maio de 2016

Índice

Abreviaturas.....	3
Índice de Tabelas.....	4
Índice de Anexos.....	4
Resumo.....	5
Introdução	
Acidente Vascular Cerebral.....	7
Modelos de Prognóstico.....	10
Metodologia.....	13
Modelos de Prognóstico de AVC isquêmico.....	14
Um Mês.....	16
Três Meses.....	19
Seis Meses.....	26
Discussão.....	29
Conclusão.....	31
Bibliografia.....	46

Abreviaturas

AIT – Acidente Isquêmico Transitório

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CNS – Canadian Neurological Scale

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

ECG – Eletrocardiograma

FA – Fibrilação Auricular

HTA – Hipertensão Arterial

IB – Índice de Barthel

mRS - modified Rankin Handicap Scale

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

OPS – Score de Orpington

RM – Ressonância Magnética

rt-PA – recombinant tissue Plasminogen Activator

SSV – Simple Six Variables

TAC – Tomografia Axial Computadorizada

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Modelos de Prognóstico a 1 Mês

Tabela 2 – Escalas de Prognóstico aos 3 Meses

Tabela 3 – Modelos de Prognóstico aos 3 Meses

Tabela 4 – Modelos de Prognóstico da Capacidade Funcional e Mortalidade aos 100 dias

Tabela 5 – Modelos de Prognóstico aos 6 Meses

Índice de Anexos

Anexo 1 – Score de Orpington (OPS)

Anexo 2 – Modelo de Simple Six Variables (SSV)

Anexo 3 – Escala de National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Anexo 4 – Escala de Canadian Neurological Scale (CNS)

Anexo 5 – Score de Orgorozo

Anexo 6 – Escala mRS

Anexo 7 – Modelo de NIHSS_8

Abstract

Stroke is one of the clinical conditions with biggest prevalence and impact on a global scale. Given its magnitude, it is important to inform both patient and family about the prognosis, based on strong clinical evidence. This information can also be used to guide the clinical approach after the stroke occurs, as it constitutes an additional factor in considering the benefit-cost of certain interventions and their estimated effectiveness.

The aim of this bibliographic review is to discuss prognostic models of ischemic stroke, particularly the ones with external validation, and according to the time-periods in which they are applied, namely one, three and six months after the stroke. For this purpose, a search was conducted on bibliographical databases of published articles in this area.

The prognostic models for the acute phase, which ranges from immediately to thirty days after the stroke, mostly concern the measure of intra-hospital mortality – the Orpington score and the Six Simple Variables being specific examples of such models. At the three month stage after the ischemic stroke, developed models include the Belfast, Orpington, score G Johnston, as well as various scales of neurological or disability evaluation. Models designated for the six month stage, namely Guys, Orpington and Six Simple Variables evaluate survival, independence and functional capacity.

Most of the models include variables that could be classified as severity markers of the ischemic stroke, pre-stroke function and comorbidities; not all the relevant elements are included in these models nor do they apply to more than a few useful outcomes. Therefore, it is important to develop statistically accurate prognostic models with validation in different cohorts from the ones in which they were initially developed and with application in the clinical practice.

Key words: Cerebrovascular diseases; Acute ischemic stroke; Models; Prognosis; Outcome

Resumo

O AVC é uma das entidades clínicas com maior prevalência e impacto global. Dada a sua magnitude, é importante informar os doentes e familiares sobre o prognóstico, baseado em evidência científica robusta. Esta informação serve também para orientar a abordagem clínica após o AVC na medida em que constitui um fator adicional na ponderação do custo-benefício de determinadas intervenções e estimativa da sua eficácia.

Com esta revisão bibliográfica pretende-se discutir modelos de prognóstico de AVC isquémico, particularmente os que têm validação externa, e de acordo com o limite temporal em que se aplicam, nomeadamente a um, três e seis meses após o AVC. Para este propósito foi realizada uma pesquisa em bases de dados bibliográficas de artigos publicados nesta área.

Os Modelos de Prognóstico para a fase aguda, imediata até trinta dias pós-AVC, medem sobretudo a mortalidade intra-hospitalar; destaca-se o score prognóstico de Orpington e o Modelo das Seis Variáveis Simples. Aos três meses após o AVC isquémico, os modelos desenvolvidos compreendem o Belfast, Orpington, score G Johnston, incluindo também várias escalas de avaliação neurológica ou de incapacidade. Os modelos de Guys, Orpington e Seis Variáveis Simples avaliam a sobrevida, independência e capacidade funcional.

A maior parte dos modelos incluem variáveis que se poderiam classificar como marcadores de gravidade do AVC isquémico, função pré-AVC e comorbilidades; nem todas as variáveis relevantes estão incluídas nestes modelos nem os mesmos se aplicam a mais do que uns poucos *outcomes* úteis. Por isso, é importante desenvolver modelos estatisticamente rigorosos com validação em coortes diferentes daquelas em que foram desenvolvidos e aplicáveis na prática clínica.

Palavras-chave: Doenças cerebrovasculares; AVC isquémico agudo; Modelos; Prognóstico; Resultados

Introdução

Acidente Vascular Cerebral

O AVC é caracterizado por uma perda de função cerebral súbita ou rapidamente progressiva de causa vascular. Os enfartes representam entre 85-90% dos AVCs, enquanto os AVCs hemorrágicos compreendem 10%-15% (1).

O AVC é um problema de saúde pública muito importante no sentido em que é uma entidade clínica frequente, que na grande maioria dos casos leva à incapacidade e tem elevados custos pessoais e sociais (1) cuja magnitude global não é totalmente conhecida pela insuficiente recolha de dados em muitos países do mundo. Na verdade, o AVC tem um enorme impacto, social e económico, principalmente devido à incapacidade e sequelas físicas e psíquicas que frequentemente implica (2).

Em Portugal, o AVC é a principal causa de morte e de dependência. A taxa de mortalidade por doenças cerebrovasculares em 2012 foi de 61,4 por 100 000 habitantes, tendo havido uma redução sustentada desde 2008, especialmente nos escalões etários acima dos 65 anos (3). Existem relativamente poucos estudos de prevalência de AVC, o mais recente é o estudo VALSIM realizado no ano de 2007 que estimou uma prevalência de 2,2% nos utentes adultos de uma amostra de unidades de saúde de cuidados primários (4). Comparando com outros países europeus, Portugal apresenta uma das maiores taxas de mortalidade por AVC. Em 2012, calcula-se que, decorrente das doenças cerebrovasculares, 14 379 anos potenciais de vida foram perdidos (5).

No estudo de 2004 de Correia et al. sobre a incidência e fatalidade do AVC no Norte de Portugal, verificou-se que a incidência anual do primeiro AVC foi de 3,05 e 2,69 por 1000 para as populações rurais e urbanas, respetivamente, sendo o padrão de aumento da incidência com o aumento da idade diferente entre estas populações. Em concordância com os dados anteriores, estas incidências são superiores às reportadas por outros países da Europa ocidental. A letalidade aos 28 dias foi de 14,6% nas zonas rurais e de 16,9% nas zonas urbanas, sendo, à semelhança dos valores da incidência, valores elevados que podem ser explicados por uma incidência relativamente elevada de AVC e não por maior letalidade (3).

No mundo, a incidência de AVC varia entre regiões e países, aumentando sempre exponencialmente com a idade (6). A taxa de mortalidade aos 30 dias para o AVC isquêmico nas sociedades ocidentais encontra-se entre 10 a 17% (3, 6). A probabilidade de mau *outcome* aumenta com a idade, com extensão do enfarte e com a presença de comorbilidades, como doença cardíaca e diabetes *mellitus*. Outras características dos enfartes cerebrais, que dependem da fisiopatologia, mecanismo e localização topográfica associam-se ao prognóstico; como exemplo, a mortalidade no primeiro mês após AVC é de 2,5% nos AVCs lacunares e 78% nos doentes enfartes cerebrais extensos hemisféricos, denominados “malignos” (6, 7).

O AVC isquêmico resulta de oclusão de um vaso arterial cerebral. Após a oclusão arterial, um núcleo central de perfusão muito baixa é rodeado por uma área de disfunção causada por alterações metabólicas e iônicas mas com preservação da integridade estrutural (penumbra isquêmica). Portanto, nos primeiros minutos às primeiras horas, os défices clínicos podem não refletir necessariamente um dano irreversível. Se não for realizada a reperfusão, a penumbra será eventualmente incorporada na área de enfarte, dependendo esse fato da taxa de fluxo sanguíneo residual e duração da isquemia (8).

As principais causas de isquemia cerebral são a aterosclerose (que leva a tromboembolismo ou oclusão local) e cardioembolismo. Outras causas devem ser consideradas, especialmente em doentes jovens (menos de 50 anos) (7).

Clinicamente, o AVC caracteriza-se pela instalação súbita/aguda de um déficit neurológico, contudo, alguns doentes podem apresentar uma progressão gradual dos sintomas ou em escada. Os sintomas e sinais focais são variados (dependendo do local topográfico da lesão) como disfasia, disartria, hemianópsia, fraqueza, ataxia, perda sensorial e *neglect*. Os sintomas e sinais são unilaterais e a consciência é geralmente conservada ou ligeiramente comprometida, com exceção de alguns AVCs da circulação posterior, situação em que também os sintomas podem ser bilaterais (7). O reconhecimento dos sintomas e sinais de AVC e o diagnóstico parece em geral não ter grande dificuldade. Contudo, em alguns casos com características atípicas como início gradual dos sintomas, convulsões ou febre no início, perturbação do estado de consciência, devem-se considerar diagnósticos diferenciais como enxaqueca, paresia pós-ictal, hipoglicemia, hematoma subdural e tumor cerebral, entre outras entidades (7).

Várias escalas foram desenvolvidas para quantificar a gravidade dos défices neurológicos, especialmente para o uso em estudos de investigação. A mais utilizada é a escala NIHSS. Quanto aos exames laboratoriais, na fase aguda deve-se medir a glicemia, função renal, hemograma, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial, particularmente se se considerar o tratamento trombolítico.

O electrocardiograma pode revelar uma fibrilação auricular e sinais de enfarte agudo (ou prévio) do miocárdio. O ecocardiograma pode revelar outras potenciais causas de cardioembolismo e o ecocardiograma transesofágico é um meio importante de investigação, como na suspeita de cardioembolismo no contexto de endocardite. A monitorização cardíaca aumenta a probabilidade de deteção de Fibrilação Auricular (7). A anamnese e exame físico não são suficientes para distinguir enfarte de hemorragia cerebral, daí que, em todos os doentes com suspeita de AVC está indicada TAC ou RM cerebrais; a TAC sem contraste é geralmente suficiente (mais acessível, rápida, menos artefatos de movimento, menos cara) e tem elevada sensibilidade na deteção de hemorragia cerebral (7).

O tratamento do enfarte cerebral agudo tem um marco importante com a realização do ensaio NINDS rt-PA nos anos noventa, que demonstrou a eficácia do tratamento com rt-PA intravenosa quando administrada nas primeiras 3 horas após início dos sintomas (9-12). Dados de estudos de observação e ensaios clínicos indicam que os doentes admitidos numa unidade de AVC têm maior probabilidade de sobrevivência, readquirir independência e regressar ao domicílio relativamente aos que não receberam esses cuidados organizados e mais especializados (13). Após a fase aguda inicia-se a prevenção secundária, no seu conjunto a prevenção de recorrência de AVC, de outro evento vascular ou morte de causa vascular. Para isso procede-se ao controlo dos fatores de risco vascular, medicação com antiplaquetares, anticoagulação nos doentes com embolismo cardíaco e endarterectomia carotídea em doentes com estenose carotídea ipsilateral significativa (14).

O curso clínico e o *outcome* para o doente individual com AVC está dependente não apenas do local e tamanho da lesão, mas também do contexto de lesão na relação com uma combinação de fatores mediadores que é única para cada indivíduo. A funcionalidade prévia ao AVC, comorbilidades, fatores sociais, ambientais e pessoais são todos suscetíveis de afetar o *outcome* funcional, cognitivo e social após um AVC e, portanto, limitar a validade de comparações diretas entre indivíduos ou populações (15).

Apesar de o número de ensaios clínicos realizados no AVC agudo ter aumentado consideravelmente nas últimas décadas, o mesmo não ocorreu no conhecimento acerca do impacto clínico de fatores de prognóstico, sendo portanto ainda incerto o valor relativo de diferentes fatores de prognóstico no *outcome* (16). A verdade é que essa mesma informação é indispensável no desenho de ensaios clínicos aleatorizados e no controlo da variação do ajustamento em estudos não aleatorizados. A inclusão de variáveis preditivas pode aumentar crucialmente o poder de deteção de diferenças estatísticas clinicamente significativas e relevantes (17).

Modelos de Prognóstico

Um modelo de probabilidade expressa a relação entre a presença de um achado clínico (variáveis independentes) e a probabilidade de que um estado clínico ocorra (variável dependente). No caso de um modelo de prognóstico, expressa a probabilidade de um *outcome* ser alcançado. Estes modelos são desenvolvidos em grupos de doentes seleccionados e, apesar de a maior parte ser usada para fazer predições em grupos de doentes, também podem prever estados clínicos para doentes individuais (18).

Estes instrumentos caracterizam-se por serem modelos de regressão multivariáveis, englobando um conjunto de variáveis categóricas e contínuas.

É de ressaltar que a aplicação acrítica destes instrumentos pode com grande probabilidade prever erroneamente *outcomes* (19) daí que seja indispensável a sua correcta aplicação e interpretação.

Sendo assim, torna-se necessário conhecer a metodologia de avaliação do ajustamento de um modelo para evitar a aplicação de modelos desajustados e interpretações erróneas (19).

Atualmente, não existem critérios universalmente aceites de avaliação da qualidade de estudos de prognóstico (20). Ainda assim, na literatura, tanto na genérica como na específica da doença, foram identificados e propostos pontos-chave, estatísticos e clínicos, que devem ser considerados na avaliação destes instrumentos.

Na prática clínica, os médicos podem socorrer-se destes critérios para decidir quando um modelo específico deve ou não ser usado num doente individual. Cinco critérios estão relacionados com a aplicabilidade do modelo a um doente em particular: 1) semelhança entre o doente e o grupo de estudo onde o modelo foi desenvolvido; 2) a congruência entre o estado clínico de interesse para o doente e para o médico e o *outcome* do modelo; 3) a disponibilidade de todas as variáveis independentes a serem analisadas; 4) a pertinência e vantagem da estimativa quantitativa a ser feita; 5) o grau de incerteza na estimativa da probabilidade. Os dois últimos critérios prendem-se com a qualidade do modelo em si: o ajustamento das probabilidades calculadas a partir do modelo com os *outcomes* observados na prática e a capacidade do modelo discriminar entre estados de *outcome* devidos ao acaso e a outros métodos de predição (21).

Os Modelos de Prognóstico no AVC podem ser úteis tanto na prática clínica como na investigação.

Clinicamente, podem ser utilizados para orientar a abordagem ao doente (por exemplo, a doentes com um bom prognóstico podem não ser administrados tratamentos potencialmente perigosos e nos quais a relação risco-benefício é desfavorável); melhorar o planeamento da alta e período de reabilitação; fornecer informação mais confiável ao doente e familiares. Apesar de a maior parte dos médicos já usarem rotineiramente a sua própria predição informal do *outcome*, não é claro o quão precisa e segura é. De fato, predições formais feitas a partir de modelos estatísticos poderão ser mais precisas e seriam certamente mais explícitas do que projeções clínicas que são frequentemente intuitivas e baseadas em fatores mal definidos (18, 19).

Na investigação, predições precisas do *outcome* são vantajosas na correção para o ajustamento dos casos na comparação de diferentes coortes; para impedir desequilíbrios nas características dos doentes e nos seus fatores de prognóstico em cada um dos braços de tratamento em ensaios clínicos aleatorizados, sendo a aleatorização estratificada pelos fatores de prognóstico. O mesmo princípio pode aplicar-se em meta-análises (19).

Idealmente, os modelos devem ser desenvolvidos a partir de informação prospetiva colhida de acordo com um protocolo com o propósito expresso de desenvolvimento do modelo em questão (15). Contudo, na prática o que muitas vezes se verifica é que os modelos são de uma forma genérica construídos a partir do uso secundário de dados de ensaios clínicos aleatorizados ou de bases de dados já existentes previamente. De fato, pode dizer-se que existem três fontes principais de dados para construir um modelo: dados prospetivos colhidos com o propósito da construção do modelo, uso retrospectivo dos dados colhidos nos registos de doentes com AVC já existentes e utilização secundária de dados provenientes de ensaios clínicos aleatorizados realizados previamente (15).

A seleção das variáveis é frequentemente realizada selecionando as que, em análises univariadas, têm significância estatística; posteriormente então são incorporadas em modelos multivariados, de forma a aumentar a probabilidade de obtenção de significância estatística final. De ressaltar que esta abordagem orientada pela significância estatística tem o potencial de incluir variáveis que não têm importância clínica, apenas significado estatístico (15).

Os modelos de prognóstico devem idealmente ser externamente avaliados em, pelo menos uma, mas, preferencialmente, em várias coortes de doentes independentes, ou seja, que não foram incluídos no estudo de desenvolvimento do modelo (19, 22).

O objetivo desta revisão bibliográfica é identificar, analisar, comparar e discutir modelos de prognóstico, particularmente os que têm validação externa, de acordo com o limite temporal em que se aplicam na predição do *outcome* em populações não seleccionadas após AVC isquémico agudo, com maior destaque nos que incluam variáveis rotineiramente usadas na prática clínica.

Metodologia

A presente revisão bibliográfica foi desenvolvida a partir da pesquisa na base de dados *pubmed* de artigos escritos em inglês e publicados desde 1990 até abril de 2016, bem como dos artigos que constam nas referências bibliográficas dos anteriores. Foram utilizadas as palavras-chave mencionadas no resumo e, subsequentemente, selecionados os artigos que incluam modelos de prognóstico de AVC isquémico bem como a sua validação externa. Foram selecionados 23 artigos sobre modelos de prognóstico. Uma ressalva para o facto de terem sido excluídos desta revisão modelos em fase de validação externa que podem, no futuro, vir a provar serem de boa qualidade e estudos de preditores independentes de prognóstico sem o enquadramento de modelo de prognóstico.

Modelos de Prognóstico de AVC isquêmico

Vários estudos demonstram associações univariadas simples entre determinada variável e o *outcome* do AVC. Apesar de estas associações serem informativas e úteis, não são suficientes para predizer o prognóstico porque não esclarecem se essa mesma variável, quando enquadrada num conjunto mais alargado de variáveis, permanece como um preditor independente, ou não informa acerca da sua magnitude. Ora, este enquadramento com a conjunção de múltiplas variáveis é mais importante para a prática clínica. Os modelos de prognóstico para o AVC foram então desenvolvidos com esta principal finalidade.

O estudo de Counsell et al. publicado em 2001 identificou estudos que descrevem modelos que predizem a sobrevida após o AVC, sobrevida com independência nas atividades da vida diária e os doentes que se encontram vivos e em suas casas. A grande maioria dos 83 modelos de prognóstico identificados demonstrou falhas significativas na validade interna, nenhum foi adequado para a utilização na prática clínica por rotina nem foram adequadamente validados. Identificou variáveis consistentemente presentes em modelos multivariáveis com associações independentes à sobrevida no primeiro ano (insuficiência cardíaca, nível de consciência e nível de compromisso neurológico de base), à sobrevida a longo prazo (idade), ao resultado funcional (nível de consciência e de compromisso neurológico na fase aguda, grau de fraqueza muscular) e à predição de voltar a casa (idade mais jovem e continência urinária). Os resultados não pareceram diferir entre sexos e a presença de variáveis de doença vascular prévia (por exemplo, AVC e/ou doença cardíaca isquémica), fatores de risco cardiovascular (tabagismo, hipertensão) e tipo de AVC (enfarte *versus* hemorragia), daí que não seja claro o papel destes fatores. Contudo, é de salientar que as conclusões destes resultados devem ser interpretadas com cautela devido às limitações e falhas da maior parte dos estudos incluídos (21).

Outros autores identificaram modelos de prognóstico que foram desenvolvidos para prever *outcomes* funcionais após AVC (23-25) mas estes tenderam a estar limitados a atividades da vida diária.

Para este fim, vários estudos utilizam o Índice de Barthel (IB) que é a medida de independência funcional mais usada clinicamente. Esta escala avalia as capacidades individuais na habilidade de comer, vestir, mobilizar (andar numa superfície plana e subir e descer escadas) e higiene pessoal (banho, controlo das funções corporais) e reflete adequadamente as consequências funcionais para as atividades da vida diária que são imediatamente importantes para o doente (26). O ponto de corte normalmente usado nestes estudos quando se referem a recuperação completa é de $IB \geq 95$. Contudo, esta medida tem algumas limitações como é o caso do efeito de teto.

A avaliação da qualidade de cada estudo pode ser feita atendendo às seguintes características: validade externa, ou seja, o quão generalizável é o modelo; validade interna, o quão enviesado é; precisão, quão acertadas são as predições do modelo; praticabilidade, quão fácil é o modelo de usar (27).

Seguidamente, serão apresentados os modelos de prognóstico mais importantes. Foram organizados relativamente ao período após o AVC isquémico agudo em que são aplicados. Para cada um, é feita uma apresentação do(s) fatores(s) que avaliam bem como da sua *performance* estatística.

Um Mês

Entende-se como Modelo de Prognóstico de Curto Prazo os que indicam *outcomes* desde a fase imediata até 30 dias pós-AVC.

A mortalidade intra-hospitalar é frequentemente um parâmetro avaliado nos modelos a curto prazo. Na verdade, prever a letalidade no momento da admissão hospitalar pode ajudar a que de forma fiável se informe os doentes e familiares quanto ao prognóstico, guiar objetivos terapêuticos e identificar doentes de alto risco (19, 28). Um estudo do ano de 2013 usando dados administrativos registados por rotina construiu e validou modelos de prognóstico de predição da mortalidade intra-hospitalar aos 7 e 30 dias em doentes com AVC isquémico. Verificou-se neste estudo que, talvez decorrente da dimensão da amostra utilizada e da integração de mais variáveis clínicas em dados administrativos, os modelos desenvolvidos têm consistentemente maiores capacidades preditivas, o que no futuro poderá apoiar a utilização de dados administrativos para esta finalidade (29).

O *score* prognóstico de Orpington (Anexo 1) é um modelo derivado apenas da observação clínica e incorpora medidas do défice motor, proprioção, equilíbrio e cognição. Num estudo prospetivo de 1994, verificou-se que a sensibilidade, especificidade e precisão eram comparáveis às da continência urinária mas o OPS teve maior valor preditivo na identificação de doentes com necessidade de cuidados institucionais. Foi, por isso, proposto como um modelo preditor de *outcome* em doentes idosos, facilmente utilizado na prática clínica e que também pode ser útil na identificação de um grupo de doentes mais sensíveis a alterações da terapêutica (30). Um outro estudo comparou o OPS com a escala NIHSS e verificou pela análise do coeficiente de determinação que numa amostra em que predominam AVCs ligeiros e moderados, o OPS é mais simples de aplicar e ligeiramente melhor preditor para as atividades da vida diária e melhores níveis de função física (31).

Quanto ao Modelo das Seis Variáveis Simples (Anexo 2), tem aplicabilidade neste contexto de curto prazo (predição da mortalidade aos 30 dias) e também aos 6 meses, pelo que será novamente referido à frente. O modelo SSV compreende as seguintes variáveis: idade, viver sozinho, independência nas atividades da vida diária prévias ao AVC, componente verbal da escala de coma de Glasgow, força muscular do membro superior e capacidade de deambular sozinho (22). Tem informação que deriva de dados existentes de estudos de coorte prospetivos, é robusto estatisticamente no que confere ao seu desenho e desenvolvimento e foi validado externamente em vários estudos e populações pós-AVC independentes, incluindo populações comunitárias e coortes hospitalares (32, 33), daí que tenha boa função discriminadora em estudos de validação externa. Este modelo é particularmente útil porque inclui variáveis que podem ser avaliadas e colhidas por pessoas não especificamente treinadas para isso e, assim, tem maior facilidade de utilização e aplicabilidade em um maior número de contextos.

No estudo de Counsell, a partir da amostra de um estudo de incidência de AVC, foram desenvolvidos modelos de regressão para prever a sobrevida aos 30 dias, modelos que foram validados externamente e comparados com dois coortes independentes de doentes de AVC (22).

O estudo de Lewis permitiu a validação externa do modelo SSV numa população original de um ensaio clínico de doentes com AVC isquémico avaliados nas primeiras 6 horas após o início dos sintomas, ao contrário do que aconteceu nos estudos anteriores em que a avaliação foi posterior. O modelo SSV teve uma área abaixo da curva ROC de 0,73 no que diz respeito à sobrevida aos 30 dias (32).

Apesar de a *performance* no contexto de estudos epidemiológicos ser boa, é necessário precaução na prática clínica, especialmente no AVC hiperagudo, no que se refere à abordagem e tratamento até que seja avaliado para este fim (22, 32).

Tabela 1 Modelos de Prognóstico a 1 Mês

Modelo	Tamanho da Amostra	Estudo e Ano	<i>Outcome</i> Avaliado	<i>Performance</i> do Modelo
Orpington	814	Kalra et al 1994 (30)	Independência nas AVDs na alta	Sens 96% Esp 36%
		Lai 1998 (31)	IB a 1 mês	$R^2 = 0,62$
SSV	8964	Counsell et al 2002 (22)	Sobrevida aos 30 dias	c estatistic 0,88
		Lewis et al 2008 (32)	Sobrevida aos 30 dias	c estatistic 0,73

SSV: Simple Six Variables; AVDs: Atividades da Vida Diária; IB: Índice de Barthel; Sens: sensibilidade; Esp: especificidade

Para além da aplicabilidade da estimativa da predição da mortalidade e incapacidade na prática clínica, estes modelos têm vindo a ter utilidade crescente na investigação (34). De fato, muitos ensaios clínicos estão neste momento a ser levados a cabo no estudo da melhoria do *outcome* funcional e sobrevivida com o uso de neuroprotetores ou trombolíticos. No desenho dos ensaios com agentes trombolíticos consideram-se os preditores precoces porque, de um ponto de vista ético, não é aceitável administrar fármacos que apesar de potencialmente eficazes podem também implicar risco excessivo em doentes com grande probabilidade de ter um bom *outcome* clínico. Para além disso, os fatores de prognóstico potenciais devem ser equilibrados entre os diferentes grupos de comparação para que os grupos sejam homogêneos nos fatores de prognóstico e se possam tirar conclusões válidas (35).

Três Meses

Relativamente às escalas já existentes para predição do prognóstico, salienta-se a escala de National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Canadian Neurological Scale (CNS) e Orgogozo.

A escala de NIHSS (Anexo 3) inclui o nível de consciência (1A), perguntar o mês e idade (1B), ordenar cerrar os olhos e apertar a mão (1C), movimentos oculares conjugados (2), campos visuais (3), paralisia facial (4), força muscular do braço esquerdo (5A), força muscular do braço direito (5B), força muscular da perna esquerda (6A), força muscular da perna direita (6B), ataxia dos membros (7), sensibilidade (8), linguagem/afasia (9), disartria (10) e extinção/inatenção (11).

O CNS (Anexo 4) avalia a compreensão de comandos, nível de consciência, discurso e função motora (face, braço e perna). A gravidade do AVC é categorizada como ligeira ($\text{CNS} \geq 8$), moderada (5-7) e severa (1-4) (36, 37).

Tanto o NIHSS como o CNS estão entre as escalas de avaliação da gravidade do AVC, sendo que o CNS tem como vantagem o fato de requerer avaliação neurológica menos extensa e é mais rápido e simples de aplicar. Um estudo de 2010 desenvolveu e validou uma fórmula simples de conversão do *score* de CNS ao NIHSS ($\text{NIHSS} = 23 - 2 \times \text{CNS}$) (38).

O score de Orgogozo (Anexo 5) inclui as variáveis nível de consciência, comunicação verbal, movimento dos olhos e da cabeça, movimentos faciais, elevação do braço, movimentos da mão, tônus do membro superior, elevação da perna, dorsiflexão do pé e tônus do membro inferior (36, 37).

O estudo que comparou estas três escalas verificou que todas predizeram a mortalidade aos 3 meses com uma precisão de pelo menos 0,79, tendo sido a NIHSS (sensibilidade para o mau *outcome* 0,71; especificidade 0,90; e precisão geral 0,83) a que acrescentou significativamente mais informação. Nenhuma escala, apesar da também boa *performance*, acrescentou informação útil para além da obtida pelo NIHSS daí que para os ensaios clínicos, a avaliação de uma destas escalas é suficiente (39).

Tabela 2 Escalas de Prognóstico aos 3 Meses

Escala	Tamanho da Amostra	Estudo e Ano	Parâmetro avaliado	Performance do modelo
NIHSS	592	Muir et al. 1996 (39)	Vivo e em casa vs Morte ou em cuidados após 3 Meses	Predição de mau prognóstico Sens 71% Esp 90%
		Lai 1998 (31)	IB aos 3 meses	$R^2 < 0,5$ aos 3 meses
CNS	408	Muir et al. 1996 (39)	Vivo e em casa vs Morte ou em cuidados após 3 Meses	Predição de mau prognóstico quando usado em conjunto com o NIHSS Sens 71% Esp 89%
Orgogozo	408	Muir et al. 1996 (39)	Vivo e em casa vs Morte ou em cuidados após 3 Meses	Predição de mau prognóstico quando usado em conjunto com o NIHSS Sens 71% Esp 89% Especificidade de predição 82%

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; CNS: Canadian Neurological Scale; IB: Índice de Barthel; Sens: sensibilidade; Esp: Especificidade

O Modelo de Uppsala avalia a mortalidade aos 3 meses com uma sensibilidade de 30% e especificidade de 96% e inclui variáveis adaptadas do *score* de Mathew (nível de consciência, orientação, disfasia, paralisia do olhar conjugado, fraqueza facial, força muscular do membro superior) e valor na escala de incapacidade, reflexos e sensibilidade. Este modelo foi desenvolvido pela extração de dados de casos clínicos (40) e não tem estudos de validação.

O modelo de Belfast avalia as seguintes variáveis à admissão hospitalar: nível de consciência, teste mental, *neglect* visuoespacial, força muscular do membro superior, mobilidade, alterações inespecíficas no ECG (alterações do segmento ST não necessariamente indicativas de isquemia). Este modelo não tem como resultado um valor final mas combina estas variáveis em quatro equações separadas que estimam a probabilidade de morte, dependência, recuperação da independência e recuperação total que podem corresponder a categorias da mRS (Anexo 6). A categoria mais elevada é a que tem o resultado mais desfavorável (40). Apesar de no processo de construção do modelo de Belfast ter ocorrido a inclusão da variável “alterações electrocardiográficas inespecíficas”, pelo fato de esta se ter mostrado estatisticamente significativa em análise univariada, clinicamente a sua importância é questionável. É um fato que este modelo apresenta uma elevada sensibilidade, mas é o modelo com menor especificidade na predição de mortalidade. No estudo original, o modelo de Belfast acertou em 83% das vezes na predição de morte ou sobrevida; contudo, o que se verificou no seu estudo de validação foi que as predições foram corretas em apenas 50% dos doentes. Para além disso, verificou-se também que foi muito “pessimista” na predição da mortalidade, tendo estimado uma mortalidade de 78% contra os reais 32%, enaltecendo a necessidade de aumentar o poder discriminativo e especificidade, mesmo que à custa da diminuição da sensibilidade (40).

O modelo de Guy inclui as variáveis idade; perda de consciência no início do AVC; nível de consciência às 24 horas; disfunção cerebral superior, hemianopsia, hemiplegia; paralisia completa do membro mais afetado; hemiparesia não completa. A avaliação é feita na admissão hospitalar e o valor final categoriza os doentes em capacidade de recuperação boa, intermédia e má. Apesar de, comparativamente ao modelo de Belfast ter melhor especificidade e aparentemente maior precisão, com o ajustamento dos *scores* para equalizar a sensibilidade, verifica-se que acrescenta muito pouca informação prognóstica e, portanto, é pouco útil (40).

O modelo de NIHSS_8 (Anexo 7) foi elaborado a partir da inclusão das oito variáveis (de um total de 15 do NIHSS original) que são mais preditivas de bom *outcome*, em ordem decrescente de importância: força muscular na perna direita, força muscular da perna esquerda, campos visuais, linguagem, nível de consciência, paralisia facial e disartria.

Comparando com o NIHSS original, verifica-se que este mantém uma boa capacidade preditiva. A utilidade clínica deste instrumento está relacionada com a facilitação das avaliações pré-hospitalares já que pode triar doentes com AVC agudo na comunidade e fornecer um índice de gravidade do AVC inicial o qual poderá ser tido em conta durante a evolução hospitalar (41).

O modelo NIHSS + idade deriva de grandes bases de dados e, para os doentes com AVC isquémico incluídos em ensaios clínicos aleatorizados, verificou-se que a predição de sobrevida e recuperação funcional aos 3 meses se mostrou bastante fidedigna. Daí que os autores recomendem a aplicação deste modelo no futuro (42, 43).

O modelo de Johnston e o NIHSS_8 derivam de dados recolhidos de ensaios clínicos aleatorizados. Estes modelos excluíram à priori os participantes cujos parâmetros não estavam disponíveis em pelo menos um deles sendo que, por falta de dados, nenhum comparou as características dos doentes excluídos com a população incluída no modelo. Daqui que a exclusão de doentes por falta de dados a partir de bases de dados prévias pode ser uma fonte significativa de viés. Para além disso, os critérios de inclusão e exclusão para as bases de dados dos artigos originais pode afetar a qualidade dos modelos de prognósticos construídos a partir daí. Uma vez que os estudos de validação também foram realizados em populações selecionadas ao invés de populações gerais empíricas, a aplicação dos modelos nestas últimas pode ter limitações importantes.

Quanto ao modelo de Orpington utilizado na predição do IB aos 3 meses, verificou-se que a simplicidade da sua aplicação e a melhor predição, relativamente ao NIHSS, para a independência nas atividades da vida diária e maior funcionalidade, o tornam um instrumento adequado neste contexto (31). Num estudo prospetivo de uma população hospitalar, a área abaixo da curva ROC que avalia o *score* OPS com cada um dos 5 *outcomes* variou de 0,805 a 0,863 aos 3 meses e, portanto, os autores concluíram que o OPS pode prever com confiança as diferentes taxas de recuperação nas capacidades funcionais avaliadas nesta escala (dependência grave no autocuidado, independência total no autocuidado, independência na preparação de refeições, gestão das medicações e mobilidade) (44).

Os modelos de Weimar de predição do IB dicotomizado aos 100 dias e o NIHSS + idade são dois modelos bem desenhados mas a sua *performance* em coortes independentes tem sido variável o que limita a utilidade na prática clínica. Para além disso, as variáveis usadas nestes modelos utilizam o NIHSS, o que requer treino específico na sua aplicação.

O *score* de G de Johnston determinou a relação entre o volume do enfarte, 6 variáveis clínicas (agudas e após 1 semana) e os *outcomes* aos 3 meses em doentes após AVC isquémico, tendo obtido c estatístico $> 0,75$ na predição de recuperação excelente, morte e incapacidade grave (45).

Tabela 3 Modelos de Prognóstico aos 3 Meses

Modelo	Tamanho da amostra	Estudo de Validação	Parâmetro Avaliado	Performance do Modelo
Belfast	102	Gladman 1992 (40)	Mortalidade aos 3 meses	Sens 94% Esp 29%
	871	Muir et al 1996 (39)	Vivo em casa vs em cuidados ou morto aos 3 meses	Medida num modelo incluindo o NIHSS
NIHSS_8	531	Tirschwell 2002 (41)	Outcome bom ou mau baseado em NIHSS <1, IB>95, GOS = 1 aos 3 meses	c estatístico de bom outcome = 0,77
NIHSS + idade	7150	Weimar 2004 (42)	IB < 95 aos 120 dias Mortalidade aos 120 dias	Sens 63% Esp 83% Sens 58% Esp 92%
		Konig et al 2008 (43)	IB < 95 aos 90 dias Mortalidade aos 90 dias	c statistic = 0.808 c statistic = 0,706
Orpington	814	Lai 1998 (31)	IB aos 3 meses	$R^2 < 0,5$
		Studenski 2001 (44)	Marcadores de independência funcional	c statistic > 0,8 para todos os marcadores
Score G Johnston (46)	914	Johnston 2003 (45)	Bom e Mau Prognóstico	c statistic > 0,75 para todos os parâmetros

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; IB: Índice de Barthel; GOS: Glasgow Outcome Scale;
Sens: sensibilidade; Esp: especificidade

Um estudo do ano de 2004, a partir de uma grande coorte de base hospitalar (Stroke Data Bank of the German Stroke Foundation) validou externamente dois modelos de prognóstico, Modelo I e II, na predição da capacidade funcional e mortalidade aos 100 dias após AVC isquémico agudo. As variáveis incluíram a idade, sexo, história de AVC prévio, diabetes *mellitus*, lesões neurológicas prévias, compromisso funcional global, enfarte das artérias lentículo-estriadas, febre > 38°C e complicações neurológicas incluindo isquemia cerebral recorrente e hemorragia parenquimatosa sintomática (16).

Tabela 4 Modelos de Prognóstico da Capacidade Funcional e Mortalidade aos 100 dias

	Modelo I	Modelo II
Validação (16)	Recuperação Completa (IB \geq 95) vs Incompleta (IB < 95)	Mortalidade vs Sobrevida
Variáveis	11	3 (Idade, NIHSS e Febre)
Classificação correcta final	78% dos doentes	92,1%
Classificação Clínica correcta	65,7% dos doentes	92,7%, mas apenas 8,8% no local de morte aos 120 dias

IB: Índice de Barthel; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

Um outro estudo de validação destes dois modelos de prognóstico (42) incluiu as variáveis idade, sexo, história de AVC, EAM, HTA e diabetes *mellitus*, compromisso neurológicos de base e Fibrilação Auricular no ECG da admissão.

Ambos os modelos predizem o resultado funcional nas primeiras horas após o início da isquemia cerebral e identificaram um risco aumentado de não recuperação completa (IB < 95 ou morte) nos doentes mais velhos e nos doentes com compromisso neurológico mais grave na admissão (valor total de NIHSS). Estes modelos têm algumas limitações: ambas as populações representam coortes de base hospitalar, pelo que doentes num outro contexto clínico poderão ter um prognóstico diferente do que o sugerido por estes modelos. Portanto, a validação destes modelos é limitada às unidades de AVC alemãs.

Seis Meses

O modelo de prognóstico de Guy é construído com base em variáveis como a idade e características clínicas (paralisia completa do pior membro, hemiplegia + hemianopsia + disfunção cerebral superior, confusão ou coma às 24h, perda de consciência no início e hemiparesia não complicada). A cada uma é dada uma pontuação negativa e no final adiciona-se uma constante, sendo que os valores finais variam entre -40 e +40. Esse valor final é interpretado num gráfico. Quanto ao seu estudo de validação, foi realizado numa nova coorte de doentes, tendo sido obtidas sensibilidades e especificidades inferiores às do estudo original, o que não surpreende dado que a validação do estudo original foi feita na mesma amostra em que foi desenvolvido. Há uma limitação importante a este *score* que se prende com o fato de ser um modelo difícil de aplicar na prática clínica pela dificuldade de cálculo e interpretação mas que é largamente ultrapassada se se utilizar um modelo derivado deste mas mais simples e igualmente validado, o *score* G (47).

O modelo de OPS (Anexo 1), tal como aconteceu para os 3 meses, mostra resultados que o tornam um instrumento adequado na predição da recuperação funcional no que se refere às capacidades funcionais desta escala.

O modelo de prognóstico de Seis Variáveis Simples (Anexo 2) na estimativa da mortalidade e independência aos 6 meses, tem um desempenho tão bom quanto outros modelos mais complexos, o que enaltece a sua utilidade e aplicabilidade (22). Para o SSV, foram validados modelos de regressão logística na predição da probabilidade de vida aos 6 e 12 meses. Na comparação com outros modelos e com a previsão clínica informal, o SSV mostrou maior discriminação, e a vantagem de rápida avaliação com história clínica e exame da função do braço e perna, o que também pode ser feito por pessoas não-médicas (48). Verificou-se que a área debaixo da curva ROC variou de 0,74 a 0,806 aos 6 meses no estudo de Studenski (44). É de notar que para os AVCs moderados a graves, se verifica que as previsões do SSV têm tendência a ser mais pessimistas; ora, é neste tipo de AVCs clinicamente mais graves que as previsões tendem a ser mais úteis dada a sua grande imprevisibilidade, devendo, por isso, esta limitação ser tida em conta.

Os modelos incluem as variáveis idade, sexo, *score* de gravidade do AVC, subtipo de AVC, FA no ECG, AIT ou AVC prévio, estado funcional prévio, uso de rtPA, tempo desde o reconhecimento dos sintomas até à apresentação, localização do AVC, AVC ao acordar, viver sozinho antes do AVC, componente verbal normal da Escala de Coma de Glasgow, capacidade de levantar ambos os braços, capacidade de deambular sozinho e 6 variáveis radiológicas. Foram desenvolvidos três modelos de *outcome* excelente (mRS 0-1) cujas diferenças assentam nas variáveis que incluem e que não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si, e três modelos de *outcome* péssimo (mRS 5-6) em que se observa o mesmo que para os anteriores. Dado que particularmente o modelo II e o modelo V mostraram boa validade externa e incluem o conjunto mais simples e pequeno de variáveis e, como não há diferenças estatisticamente significativas entre os seus pares, estes mostraram-se clinicamente úteis (49).

Um estudo do ano de 2010 avaliou a potencial melhoria de modelos de prognóstico que compreendiam unicamente variáveis clínicas simples com a adição de variáveis mais complexas, incluindo características da primeira TAC cerebral já que variáveis como volume da lesão isquémica, presença e extensão do enfarte na RM ou TAC são preditores comprovados de *outcome*. Foram daí construídos três modelos, sendo que o modelo II que compreende cinco variáveis clínicas simples tem um desempenho tão bom quanto os modelos I e III que incluem variáveis imagiológicas. O modelo II foi também externamente validado e, portanto, é útil na prática clínica (50).

São grandes as semelhanças entre o SSV e o Modelo II apresentado neste último estudo. O Modelo II compreende 5 das 6 variáveis do SSV o que demonstra a força estatística dessas mesmas variáveis (idade, independência pré-AVC, componente verbal da Escala de Coma de Glasgow, força muscular do membro superior e capacidade de deambulação autónoma). Contudo, ao contrário do SSV, viver sozinho antes do AVC não se mostrou um fator de pior prognóstico aos 6 meses na população estudada, podendo ser inferido que esta variável é mais significativa no *outcome* a curto prazo do que a longo prazo.

Apesar de variáveis imagiológicas isoladamente terem sido comprovados fatores de prognóstico, a sua introdução em modelos não melhorou a *performance* destes últimos de forma estatisticamente significativa e pode apenas contribuir para introduzir complexidade desnecessária, que potencialmente limita a sua aplicabilidade. Dados radiológicos mais detalhados acrescentam pouca informação preditiva assim que o diagnóstico de AVC é feito apesar de serem úteis na exclusão de diagnósticos alternativos de cólicas de AVC.

Tabela 5 Modelos de Prognóstico aos 6 Meses

Estudo de Validação Externa	Tamanho cumulativo da amostra	Estudo	Parâmetro avaliado	Performance do Modelo
Guys	871	Gompertz 1994 (47)	IB aos 6 meses (dicotomizado)	Sens 72% Esp 63%
Orpington	814	Lai 1998 (31)	IB aos 6 meses (intervalo)	$R^2 < 0,5$
		Studenski 2001 (44)	Marcadores de independência funcional aos 6 meses	c estatistic 0,74-0,8
SSV	8964	Counsell et al (22)	Independência e sobrevida aos 6 meses	c estatistic 0,84
		Lewis et al (32)	Independência e sobrevida aos 6 meses	c estatistic 0,82
		Reid et al (33)	Independência e sobrevida aos 6 meses	c estatistic 0,79

SSV: Simple Six Variables; Sens: sensibilidade; Esp: especificidade

Discussão

Nem todas as variáveis independentes relevantes são incluídas nos modelos nem estes se aplicam simultaneamente a vários *outcomes* úteis (21). Dos modelos com validação, uma parte significativa foi apenas validada por um estudo de validação externa e, frequentemente, este último foi realizado pelos autores do instrumento. A *performance* dos modelos na validação externa é, de uma forma geral, razoável.

É possível que esta presente revisão não tenha encontrado mais estudos de validação apesar de os mesmos existirem já que, tal como mencionado na metodologia, a pesquisa não foi exaustiva.

A *performance* dos modelos foi quantificada através da apresentação do c estatístico que representa uma medida da capacidade do modelo de discriminar corretamente entre dois pares diferentes, ou seja, capacidade de corretamente prever bom vs mau prognóstico; da sensibilidade e especificidade e do R^2 . A predição correta dos resultados em populações independentes por estes instrumentos, é na generalidade razoável.

Também é relevante ter em conta a possibilidade de que um modelo com um desempenho aparentemente baixo possa ser reflexo da metodologia do estudo de validação externa, o que reflete a pertinência do desenvolvimento de mais estudos compreensivos.

No geral para todos os modelos, quando é aplicada a dicotomização das variáveis há uma resultante perda de informação e impedimento da predição de parâmetros mais complexos (por exemplo IB). Por outro lado, tratar uma variável dicotômica como contínua (como acontece no modelo de Orpington por exemplo) pode impedir a consideração de relações não lineares entre as variáveis dependentes e não dependentes a não ser que isto seja especificamente tido em conta (15). De fato, o modelo de Orpington foi desenvolvido a partir de regressão linear sem consideração específica quanto à assunção de linearidade.

Apesar de a admissão a uma unidade de AVC ser o recomendado e continuar a aumentar, a verdade é que ainda não é condição universal a todos os doentes. Para que os modelos sejam bem-sucedidos é necessário que haja registo colectivo e sistemático de dados, sendo que alguns, como é o caso do NIHSS, são clinicamente complexos e requerem treino específico, ou seja, alguns destes instrumentos estão limitados a contextos mais especializados. Para além disso, a dependência de recursos económicos da coleção de dados faz com que a fiabilidade dos dados recolhidos por rotina seja menor do que aquela de projetos financiados. É de particular interesse o fato de que alguns modelos que dependam de dados recolhidos muito precocemente, em 6 horas após o evento, (por exemplo: Johnston, NIHSS + idade e Weimar) possam ter esses dados colhidos e registados com menor fiabilidade. Contudo, no geral, a *performance* destes modelos é razoável (c estatístico $> 0,8065$) mas ligeiramente inferior em AVC mais ligeiros.

Conclusão

A maior parte dos modelos incluíram variáveis que se poderiam classificar como marcadores de gravidade do AVC, função pré-AVC e comorbilidades. Contudo, é possível que fatores de prognóstico desconhecidos também sejam importantes na determinação dos *outcomes* no doente, fatores esses que poderão ser mais facilmente explicitados por modelos de prognóstico que desmascaram estas relações estatísticas.

Para além disso, tem havido uma evolução no escrutínio da qualidade dos modelos e a inclusão de técnicas estatísticas mais sofisticadas que têm como consequência favorável a melhoria do tipo e qualidade dos modelos na previsão do *outcome* após AVC.

Vários modelos de prognóstico existentes requerem avaliações complexas que frequentemente limitam a sua aplicabilidade na prática clínica de rotina. A maior parte dos modelos prevêem a morte ou dependência, parâmetros que geralmente são muito úteis mas que em casos particulares individuais poderão ter menos interesse quando comparados com outros parâmetros de reabilitação mais complexos, incluindo funcionamento físico e social, humor, qualidade de vida. Contudo, estes parâmetros são caracteristicamente complexos de avaliar o que torna a sua predição ainda mais difícil.

Dada o elevado impacto estatístico de uma meta-análise formal e a ausência de bibliografia extensa sobre a comparação de modelos de prognóstico, a elaboração de uma meta-análise nesta área seria valiosa. Todavia, compreende-se que é à partida metodologicamente difícil de levar a cabo dado que na generalidade cada estudo individual inclui um conjunto diferente de variáveis e avalia diferentes *outcomes*.

Neste sentido, são necessários modelos de prognóstico desenvolvidos com rigor metodológico para o AVC isquémico agudo. Existe uma grande quantidade de variáveis preditoras candidatas que devem ser analisadas com a finalidade de poderem ser incluídas em modelos que, idealmente, devem ser construídos prospetivamente numa amostra com um grande número de doentes. É importante que os modelos desenvolvidos sejam validados em coortes diferentes daquelas em que foram desenvolvidos com uma dimensão da amostra também apreciável.

Por fim, dada a sua finalidade, é altamente desejável que sejam práticos e aplicáveis em qualquer que seja o seu propósito de desenvolvimento, especialmente no que diz respeito à prática clínica de rotina.

No futuro, abordagens estatísticas diferentes e inovadoras como, por exemplo, árvores de decisão, com análise das relações interdependentes das variáveis, podem permitir o estudo mais aprofundado da heterogeneidade na recuperação dos indivíduos após o AVC isquémico. Neste sentido, é necessário mais estudos destas novas abordagens e alargar a aplicabilidade dos modelos de prognóstico a populações de doentes não selecionadas de forma a que a acessibilidade destes instrumentos se aproxime da universal.

Anexo 1 – Escala de Prognóstico de Orpington

A. Défice Motor (no braço)

Na posição de deitado, o doente flexa o ombro a 90° e é aplicada resistência.

0.0=MRC grau 5 (força normal)

0.4=MRC grau 4 (diminuição da força)

0.8=MRC grau 3 (movimento contra a gravidade)

1.2=MRC grau 1-2 (movimento com a gravidade eliminada)

1.6=MRC grau 0 (sem movimento)

B. Propriocepção: Localiza o polegar com a mão oposta

0.0=Com precisão

0.4=Dificuldade ligeira

0.8=Localiza o polegar através do braço

1.2=Incapaz de localizar o polegar

C. Equilíbrio

0.0=Caminha dez passos sem ajuda

0.4=Mantém ortostatismo (sem ajuda durante 1 minuto)

0.8=Mantém posição sentado (sem ajuda durante 1 minuto)

1.2=Sem equilíbrio na posição de sentado

D. Cognição

Teste Mental de Hodkinson's: Um ponto por cada resposta correcta

_____ 1. Idade do doente

_____ 2. Hora

“Vou dizer-lhe uma morada, por favor recorde-se dela quando a perguntar mais tarde”

Rua Ocidente, 42

_____ 3. Nome do hospital

_____ 4. Ano

_____ 5. Data de nascimento do doente

_____ 6. Mês

_____ 7. Um ano da 2ª guerra mundial (1939-45)

_____ 8. Nome do Presidente

_____ 9. Contar ao contrário (20-1)

_____ 10. “Qual é o endereço que disse há pouco?”

Rua Ocidente, 42

0.0 = *Score* do Teste mental de 10

0.4 = *Score* do Teste mental de 8-9

0.8 = *Score* do Teste mental de 5-7

1.2 = *Score* do Teste mental de 0-4

Instruções de Aplicação:

Deve-se testar cada componente e registrar o resultado; o resultado final é calculado somando cada um dos componentes a uma constante ($\text{Total} = 1.6 + \text{Motor} + \text{Propriocepção} + \text{Equilíbrio} + \text{Cognição}$). O valor final indica a gravidade do AVC, tendo-se definido < 3.2 é AVC ligeiro, > 3.2 e ≤ 5.2 indica AVC moderado e > 5.2 refere-se a AVC grave.

Anexo 2 – Modelo de Seis Variáveis Simples

Idade _____

Viver sozinho pré-AVC

Sim Não Desconhecido

Independência nas actividades de vida diária prévias ao AVC

Sim Não Desconhecido

Componente verbal da escala de coma de Glasgow

Sim Não Desconhecido

Capacidade de elevar ambos os membros superiores

Sim Não Desconhecido

Capacidade de deambular sozinho

Sim Não Desconhecido

Instruções de Aplicação:

Deve-se testar cada componente e preencher com o mais adequado; obtêm-se duas percentagens finais de probabilidade de sobrevida aos 30 dias e a percentagem de estar vivo e independente aos 6 meses.

Adaptado de http://dcnapp1.dcn.ed.ac.uk/scope/30_Day/c1.asp

Anexo 3 – Escala NIHSS

Interval:

- Baseline
- 2 hours post treatment
- 24 hours post onset of symptoms ± 20 minutes
- 7-10 days
- 3 months
- Other

1a. Level of Consciousness

- 0 = Alert; keenly responsive.
- 1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond.
- 2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped).
- 3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and areflexic.

1b. LOC Questions: The patient is asked the month and his/her age.

- 0 = Answers both questions correctly.
- 1 = Answers one question correctly.
- 2 = Answers neither question correctly.

1c. LOC Commands: The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand.

- 0 = Performs both tasks correctly.
- 1 = Performs one task correctly.
- 2 = Performs neither task correctly.

2. Best Gaze: Only horizontal eye movements will be tested.

- 0 = Normal.
- 1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present.
- 2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.

3. Visual: Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual threat, as appropriate.

- 0 = No visual loss.
- 1 = Partial hemianopia.
- 2 = Complete hemianopia.
- 3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness).

4. Facial Palsy

- 0 = Normal symmetrical movements.
- 1 = Minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling).
- 2 = Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face).
- 3 = Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face).

5. Motor Arm:

0 = No drift; limb holds 90 (or 45) degrees for full 10 seconds.

1 = Drift; limb holds 90 (or 45) degrees, but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support.

2 = Some effort against gravity; limb cannot get to or maintain (if cued) 90 (or 45) degrees, drifts down to bed, but has some effort against gravity.

3 = No effort against gravity; limb falls.

4 = No movement.

UN = Amputation or joint fusion, explain

5a. Left Arm

5b. Right Arm

6. Motor Leg:

0 = No drift; leg holds 30-degree position for full 5 seconds.

1 = Drift; leg falls by the end of the 5-second period but does not hit bed.

2 = Some effort against gravity; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity.

3 = No effort against gravity; leg falls to bed immediately.

4 = No movement.

UN = Amputation or joint fusion, explain

6a. Left Leg

6b. Right Leg

7. Limb Ataxia:

0 = Absent.

1 = Present in one limb.

2 = Present in two limbs.

UN = Amputation or joint fusion, explain

8. Sensory:

0 = Normal; no sensory loss.

1 = Mild-to-moderate sensory loss; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or there is a loss of superficial pain with pinprick, but patient is aware of being touched.

2 = Severe to total sensory loss; patient is not aware of being touched in the face, arm, and leg.

9. Best Language:

0 = No aphasia; normal.

1 = Mild-to-moderate aphasia; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided materials difficult or impossible. For example, in conversation about provided materials, examiner can identify picture or naming card content from patient's response.

2 = Severe aphasia; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of

communication. Examiner cannot identify materials provided from patient response.

3 = Mute, global aphasia; no usable speech or auditory comprehension.

10. Dysarthria:

0 = Normal.

1 = Mild-to-moderate dysarthria; patient slurs at least some words and, at worst, can be understood with some difficulty.

2 = Severe dysarthria; patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric.

UN = Intubated or other physical barrier, explain

11. Extinction and Inattention (formerly Neglect):

0 = No abnormality.

1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention or extinction to bilateral simultaneous stimulation in one of the sensory modalities.

2 = Profound hemi-inattention or extinction to more than one modality; does not recognize own hand or orients to only one side of space.

Instruções de Aplicação:

Os itens da escala devem ser aplicados nesta ordem; deve-se registrar o desempenho em cada categoria após realizar cada item; não voltar atrás e alterar os resultados; seguir as recomendações para cada técnica de exame; os resultados devem refletir o que o doente faz, não o que o médico pensa que o doente consegue fazer; o médico deve registrar as respostas enquanto administra o exame e trabalhar rapidamente; exceto quando indicado, o doente não deve ser influenciado nem incentivado.

Anexo 4 – Canadian Neurological Scale

<u>Mentation</u>		<u>Score</u>
Level Consciousness	Alert	3.0
	Drowsy	1.5
Orientation	Oriented	1.0
	Disoriented/NA	0.0
Speech	Normal	1.0
	Expressive Deficit	0.5
	Receptive Deficit	0.0
		Total

<u>Section A1</u>	<u>Motor Functions</u>	<u>Weakness</u>	<u>Score</u>
NO COMPREHENSION DEFICIT	Face	None	0.5
		Present	0.0
	Arm: Proximal	None	1.5
		Mild	1.0
		Significant	0.5
		Total	0
	Arm: Distal	None	1.5
		Mild	1.0
		Significant	0.5
		Total	0
	Leg: Proximal	None	1.5
		Mild	1.0
		Significant	0.5
		Total	0
	Leg: Distal	None	1.5
		Mild	1.0
Significant		0.5	
Total		0	
			Total

<u>Section A2</u>	<u>Motor Functions</u>	<u>Weakness</u>	<u>Score</u>
COMPREHENSION DEFICIT	Face	Symmetrical	0.5
		Asymmetrical	0.0
	Arms	Equal	1.5
		Unequal	0.0
	Legs	Equal	1.5
		Unequal	0.0
			Total

Instruções de Aplicação:

Deve-se testar cada item, registrar cada resultado e a partir da soma final inferir-se gravidade do AVC consoante a classificação, sendo que se convencionou:

Ligeira: $CNS \geq 8$

Moderada: 5-7

Severa: 1-4

Anexo 5 – Score de Orgogozo

Nível de Consciência

- 0 = coma
- 5 = estupor
- 10 = sonolência
- 15 = normal

Comunicação Verbal

- 0 = impossível
- 5 = difícil
- 10 = normal

Movimento dos Olhos e Cabeça

- 0 = forçado
- 5 = falha no olhar
- 10 = nenhum

Movimentos Faciais

- 0 = paralisia
- 5 = normal

Elevação do Braço

- 0 = impossível
- 5 = incompleta
- 10 = possível

Movimentos da Mão

- 0 = ineficazes
- 5 = eficazes
- 10 = especializado
- 15 = normal

Tónus do Membro Superior

- 0 = aumentado/ diminuído
- 5 = normal

Elevação da Perna

- 0 = impossível
- 5 = contra a gravidade
- 10 = contra a resistência
- 15 = normal

Dorsiflexão do Pé

0 = queda do pé

5 = gravidade

10 = contra resistência ou normal

Tónus do Membro Inferior

0 = aumentado/ diminuído

5 = normal

Total: _____

Instruções de Aplicação:

Deve-se atribuir um resultado a cada item testado e somar todos os valores, sendo que o total varia entre 0 e 100.

Retirado de <http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/orgogozo.pdf>

Anexo 6 – Modified Rankin Scale mRS

Patient's Baseline Activity

- 0 No Symptoms at all
- +1 No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
- +2 Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
- +3 Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
- +4 Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
- +5 Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
- +6 Dead

Instruções de Aplicação:

Deve-se atribuir um valor que melhor se enquadra com o estado clínico do doente; o resultado final varia de 0 a 6.

Retirado de http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/modified_rankin.pdf

Anexo 7 – Modelo de NIHSS_8

Interval:

Baseline	2 hours post treatment	24 hours post onset of symptoms ± 20
minutes	7-10 days 3 months	Other

1. Motor Leg:

0 = No drift; leg holds 30-degree position for full 5 seconds.

1 = Drift; leg falls by the end of the 5-second period but does not hit bed.

2 = Some effort against gravity; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity.

3 = No effort against gravity; leg falls to bed immediately.

4 = No movement.

UN = Amputation or joint fusion, explain

1a. Right Leg

1b. Left Leg

2. Visual: Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual threat, as appropriate.

0 = No visual loss.

1 = Partial hemianopia.

2 = Complete hemianopia.

3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness)

3. Best Language:

0 = No aphasia; normal.

1 = Mild-to-moderate aphasia; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided materials difficult or impossible. For example, in conversation about provided materials, examiner can identify picture or naming card content from patient's response.

2 = Severe aphasia; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of communication. Examiner cannot identify materials provided from patient response.

3 = Mute, global aphasia; no usable speech or auditory comprehension.

4. Level of Consciousness

0 = Alert; keenly responsive.

1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond.

2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped).

3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and areflexic.

5. Facial Palsy

0 = Normal symmetrical movements.

1 = Minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling).

2 = Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face).

3 = Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face).

6. Dysarthria:

0 = Normal.

1 = Mild-to-moderate dysarthria; patient slurs at least some words and, at worst, can be understood with some difficulty.

2 = Severe dysarthria; patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric.

UN = Intubated or other physical barrier, explain.

Instruções de Aplicação:

Os itens da escala devem ser aplicados nesta ordem; deve-se registrar o desempenho em cada categoria após realizar cada item; não voltar atrás e alterar os resultados; seguir as recomendações para cada técnica de exame; os resultados devem refletir o que o doente faz, não o que o médico pensa que o doente consegue fazer; o médico deve registrar as respostas enquanto administra o exame e trabalhar rapidamente; exceto quando indicado, o doente não deve ser influenciado nem incentivado.

Adaptado de http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/NIH_Stroke_Scale.pdf

Bibliografia

1. Cordonnier C, Leys D. Stroke: The Bare Essentials. *Pract Neurol*. 2008;4:263-72.
2. Thrift A CD, Thayabaranathan T, Howard G, Rothwell P, Donnan G. Global Stroke Statistics. *International Journal of Stroke*. 2014;9:6-18.
3. Correia M SM, Matos I, et al. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke*. 2004;35:2048-53.
4. Fiuza M C-DN, Martins S. Prevalence and risk factors for stroke in primary health care in Portugal. Insights of the VALSIM study. Lisboa: Centro Nacional de Coleção de Dados de Cardiologia/ Sociedade Portuguesa de Cardiologia. 2009.
5. Saúde D-Gd. Portugal - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números - 2014. 2014.
6. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *The Lancet Neurology*. 2(1):43-53.
7. van der Worp HB, van Gijn J. Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(6):572-9.
8. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in Neurosciences*. 22(9):391-7.
9. Disorders TNLoN, Group Sr-PSS. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(24):1581-8.
10. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2285-95.
11. Fiorella DJ, Fargen KM, Mocco J, Albuquerque F, Hirsch JA, Chen M, et al. Thrombectomy for acute ischemic stroke: an evidence-based treatment. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2015.
12. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2296-306.
13. Collaboration SUTs. Organized inpatient (Stroke Unit) care for stroke Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;9.
14. al SRe. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577-617.
15. Teale. A systematic review of case-mix adjustment models for stroke. *Clinical Rehabilitation*. 2012;26:771-86.
16. Collaboration GSS. Predicting outcome after acute ischemic stroke An external validation of prognostic models. *NEUROLOGY*. 2004;62:581-5.
17. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products HMEU. IHC Topic E 9: statistical principles for clinical trials
18. Braitman LE, Davidoff F. Predicting Clinical States in Individual Patients. *Annals of Internal Medicine*. 1996;125(5):406-12.
19. Jr HF. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15:361-87.
20. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ*. 2001;323(7306):224-8.

21. C C. Systematic Review of prognostic models in patients with acute stroke Cerebrovascular Diseases. 2001;12:159-70.
22. Counsell C DM, McDowall M, Warlow C. . Predicting outcome after acute and subacute ischemic stroke: development and validation of new prognostic models Stroke. 2002;34:127-33.
23. KWAKKEL G, WAGENAAR RC, KOLLEN BJ, LANKHORST GJ. Predicting Disability in Stroke—A Critical Review of the Literature. Age and Ageing. 1996;25(6):479-89.
24. Meijer R IDdGI, van Limbeek, Vermeulen M, Haan R. Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. Clin Rehabil. 2003;17:119-29.
25. Meijer R vLJ, Kriek B, Ihnenfeldt D, Vermeulen M, de Haan R. Prognostic social factors in the subacute phase after a stroke for the discharge destination from the hospital stroke-unit. A systematic review of the literature. Disabil Rehabil. 2004;26:191-7.
26. Loewen SC AB. Predictors of stroke outcome using objective measurement scales. Stroke. 1990;21:78-81.
27. Laupacis A SN, Stiell IG, . Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. JAMA. 1997;277:488-94.
28. MH E. Predicting prognoses in patients with acute stroke Am Fam Physician. 2008;77:1719-20.
29. Lee J, Morishima T, Kunisawa S, Sasaki N, Otsubo T, Ikai H, et al. Derivation and Validation of In-Hospital Mortality Prediction Models in Ischaemic Stroke Patients Using Administrative Data. Cerebrovascular Diseases. 2013;35(1):73-80.
30. KALRA L, DALE P, CROME P. Evaluation of a Clinical Score for Prognostic Stratification of Elderly Stroke Patients. Age and Ageing. 1994;23(6):492-8.
31. Lai S-M, Duncan PW, Keighley J. Prediction of Functional Outcome After Stroke: Comparison of the Orpington Prognostic Scale and the NIH Stroke Scale. Stroke. 1998;29(9):1838-42.
32. Predicting outcome in hyper-acute stroke: validation of a prognostic model in the Third International Stroke Trial (IST3). Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2008;79(4):397-400.
33. Reid JM, Gubitz GJ, Dai D, Reidy Y, Christian C, Counsell C, et al. External validation of a six simple variable model of stroke outcome and verification in hyper-acute stroke. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2007;78(12):1390-1.
34. Viana Baptista M, van Melle G, Bogousslavsky J. Prediction of in-hospital mortality after first-ever stroke: the Lausanne Stroke Registry. Journal of the Neurological Sciences. 166(2):107-14.
35. Hénon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, et al. Early Predictors of Death and Disability After Acute Cerebral Ischemic Event. Stroke. 1995;26(3):392-8.
36. R De Haan JH, M Limburg, J Van Der Meulen and P Bossuyt. A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life. Stroke. 1993;24:1178-81.
37. Candelise. Stroke Scores and Scales. Cerebrovasc Dis. 1992;2:239-47.
38. Nilanont K, Saposnik et al. The Canadian Neurological Scale and the NIHSS: Development and Validation of a Simple Conversion Model. Cerebrovascular Diseases. 2010;30:120-6.
39. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of Neurological Scales and Scoring Systems for Acute Stroke Prognosis. Stroke. 1996;27(10):1817-20.
40. Gladman JR HD, Barer DH. Predicting the outcome of acute stroke: prospective evaluation of five multivariate models and comparison with simple methods. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:347-51.
41. Tirschwell DL, Longstreth WT, Becker KJ, Gammans RE, Sabounjian LA, Hamilton S, et al. Shortening the NIH Stroke Scale for Use in the Prehospital Setting. Stroke. 2002;33(12):2801-6.
42. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC, Collaboration obotGSS. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score Within 6 Hours After Onset Are Accurate

Predictors of Outcome After Cerebral Ischemia: Development and External Validation of Prognostic Models. *Stroke*. 2004;35(1):158-62.

43. König IR, Ziegler A, Bluhmki E, Hacke W, Bath PMW, Sacco RL, et al. Predicting Long-Term Outcome After Acute Ischemic Stroke: A Simple Index Works in Patients From Controlled Clinical Trials. *Stroke*. 2008;39(6):1821-6.

44. Studenski SA, Wallace D, Duncan PW, Rymer M, Lai SM. Predicting Stroke Recovery: Three and Six-Month Rates of Patient-Centered Functional Outcomes Based on the Orpington Prognostic Scale. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(3):308-12.

45. Johnston KC, Connors AF, Wagner DP, Knaus WA, Wang X-Q, Haley EC, et al. A Predictive Risk Model for Outcomes of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2000;31(2):448-55.

46. Johnston KC, Connors AF, Wagner DP, Haley EC. Predicting Outcome in Ischemic Stroke: External Validation of Predictive Risk Models. *Stroke*. 2003;34(1):200-2.

47. Gompertz P PP, Ebrahim S. Predicting stroke outcome: Guy's prognostic score in practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:932-5.

48. Counsell C, Dennis M, McDowall M. Predicting functional outcome in acute stroke: comparison of a simple six variable model with other predictive systems and informal clinical prediction. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(3):401-5.

49. Reid JM, Dai D, Christian C, Reidy Y, Counsell C, Gubitz GJ, et al. Developing predictive models of excellent and devastating outcome after stroke. *Age and Ageing*. 2012;41(4):560-4.

50. Reid JM, Gubitz GJ, Dai D, Kydd D, Eskes G, Reidy Y, et al. Predicting functional outcome after stroke by modelling baseline clinical and CT variables. *Age and Ageing*. 2010;39(3):360-6.